

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1837874 A3**

(51)5 A 61 K 9/22, 9/48, 31/44

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО СССР
(ГОСПАТЕНТ СССР)

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

1

(21) 4743502/14
(22) 14.03.90
(31) 1215/89
(32) 14.03.89
(33) HU
(46) 30.08.93. Бюл. № 32
(71) Эгиш Дьёдьсердьяр (HU)
(72) Шандор Эрдеш, Йожеф Кендерфи, Эржебет Барцаи, Аранка Хегедюш, Мария Кристиан, Агтила Манди, Ева Тайти, Петер Тёмпе и Маргио Чорго (HU)
(73) Мартон Фекете, Фридьеш Гергеньи и Золтан Торма (HU)
(56) Заявка ЕР № 0267386, кл. А 61 К 9/22, опублик. 1984.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК НИФЕДИПИНА

(57) Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается способа получения содержащих 4-(2-нитрофенил)-2,6-диметил-3,5-диметоксикарбонил-1,4-дигидропиридин (называемый в дальнейшем "нифедипин") устойчивых фармацевтических препаратов. Цель - регулиру-

2

емое выделение активного вещества. Сущность изобретения заключается в том, что образованный с помощью одного или нескольких идентичных или различных органических растворителей раствор из 1 мас.ч. нифедипина, 0,1-1,5 мас.ч. одного или нескольких гидрофилизирующих средств и 0,05-1,5 мас.ч. замедляющего средства смешивают полностью или частично друг с другом, сразу или последовательно наносят на инертный носитель и полученный продукт после высушивания, просеивания и смешивания с обычными вспомогательными веществами спрессовывают известным образом в таблетки. В соответствии со способом согласно изобретению можно получать устойчивые фармацевтические препараты как со сравнительно быстрой, так и с замедленной отдачей активного вещества. Способ может быть также удобно и просто реализован в производстве. Абсорбция активного вещества не зависит от распределения размеров частиц использованного в качестве исходного активного вещества. 1 з.п.ф-лы, 1 табл.

НИИГПЭ
ФОНД
ЭКСПЕРТОВ

26 DEC 1993

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается получения таблеток нифедипина.

Цель изобретения - регулируемое выделение целевого продукта.

Известно, что 4-(2-нитрофенил)-2,6-диметил-3,5-диметоксикарбонил-1,4-дигидропиридин (называемый в дальнейшем "нифедипин") является ценным антагонистом кальция и может применяться для лечения высокого давления крови и коронарных болезней. Терапевтическое применение и из-

готовление нифедипина затрудняется плохой растворимостью и высокой светочувствительностью активного вещества.

В принципе на практике нифедипин применяется в виде двух различных форм фармацевтических препаратов.

Первый тип применяется в случае коронарного приступа. Чтобы как можно быстрее купировать приступ, в данном случае необходимо быстрое высвобождение активного вещества и, соответственно, быстрое повышение содержания его в крови.

(19) **SU** (11) **1837874 A3**

Второй тип предназначен для предотвращения коронарного приступа и лечения повышенного давления крови. В этом случае быстрое образование высокой концентрации в крови вообще не нужно, из-за побочных действий даже нежелательно. Терапевтическое действие продолжается от 2-3 ч до 8-10 ч и охватывает фармацевтические препараты со сравнительно быстрой и более или менее замедленной отдачей активного вещества.

Незначительная растворимость нифедипина в воде и в пищеварительном соке улучшается благодаря увеличению удельной поверхности в такой степени, что активное вещество высвобождается из препаратов в течение приемлемой терапевтической продолжительности. Нифедипин перемалывается в стержневой мельнице в порошок с удельной поверхностью $0,5-6 \text{ м}^2/\text{г}$ и после этого с использованием известных вспомогательных веществ и носителей переводится в устойчивые фармацевтические препараты. Однако по сути и характеру процесса измельчения получается то, что размер частиц активного вещества может устанавливаться только в определенных пределах и распределение размера частиц активного вещества также внутри узкого интервала размеров частиц может давать в зависимости от приготовления существенные отклонения. Интервал размеров частиц около $1-10 \text{ мкм}$ (это соответствует удельной поверхности $0,5-6 \text{ м}^2/\text{г}$) может вызвать в максимуме функции плотности даже двух-трехкратную девиацию и это может повлиять на отдачу активного вещества.

Содержащие нифедипин двухфазные устойчивые фармацевтические препараты получают таким образом, что нифедипин и соосадиитель (предпочтительно, поливинилпирролидон) растворяют в органическом растворе и полученный после удаления растворителя осадок, в расчете на 1 мас.ч. содержания нифедипина, смешивается с 1-5 мас.ч. кристаллического нифедипина со средним размером частиц $10-1 \text{ мкм}$ и удельной поверхностью $1-6 \text{ м}^2/\text{г}$. Однако нифедипин получен не в одинаковых гранулах. При смешивании двух различных гранул во время таблетирования или изготовления капсул может произойти сегрегация.

Активные вещества с антагонистичным кальцию действием применяются во все больших количествах. Упомянутые выше терапевтические показания требуют однако фармацевтических препаратов со все более точно определенными признаками отдачи активного вещества. Существует потреб-

ность во всей области фармацевтических препаратов, а именно в препаратах, которые быстро обеспечивают высокий уровень содержания в крови с помощью сравнительно быстродействующих средств до препаратов с замедленным действием. С учетом плохой растворимости нифедипина в воде и в пищеварительном соке и высокой светочувствительности этого активного вещества вышеупомянутые целевые установки не могут быть решены с помощью обычных методов.

Целью изобретения является получение простым способом фармацевтических препаратов, отвечающих вышеупомянутым требованиям.

Предметом изобретения является способ получения содержащих 4-(2-нитрофенил)-2,6-диметил-3,5-диметоксикарбонил-1,4-дигидропиридин (названный, кроме того, нифедипин) устойчивых фармацевтических препаратов с регулируемой отдачей активного вещества, отличающийся тем, что образованный с помощью одного или нескольких, идентичных или различных органических растворителей раствор из 1 мас.ч. нифедипина, $0,1-1,5 \text{ мас.ч.}$ одного или нескольких средств гидрофилизирования и $0,05-1,5 \text{ мас.ч.}$ одного или нескольких замедляющих средств полностью или лишь частично смешивают друг с другом, один раз или несколько раз последовательно наносят на инертный носитель и полученный продукт после высушивания, просеивания и смешивания с обычными вспомогательными веществами известным способом пресуют в таблетки и оснащают оболочкой или заполняют в капсулы.

Под выражением "фармацевтические препараты со сравнительно быстрой отдачей активного вещества" следует понимать устойчивые формы лекарственных средств, из которых 50% содержимого активного вещества высвобождается максимум в течение 1 ч (определяется в соответствии с описанным в описании изобретения к патенту США) и которые при применении таблетки или капсулы с целью снижения побочных действий дают концентрацию плазмы, которая не превышает величину 80 нг/мл даже для указанной продолжительности.

Под выражением "фармацевтические препараты с замедленной отдачей активного вещества" следует понимать устойчивые формы лекарственных средств, для высвобождения из которых 50% содержимого активного вещества требуется более 1 ч.

Изобретение основывается на знании того, что вытекающие из плохой растворимости нифедипина и неодинаковости струк-

туры частиц использованной кристаллической субстанции факторы ненадежности и связанные с этим проблемы могут быть устранены благодаря тому, что нифедипин добавляют в раствор, т.е. в молекулярную дисперсию, и со средством гидрофилизирования и замедляющим средством совместно или частично раздельно наносят устойчивый носитель. Скорость и вид и способ отдачи нифедипина можно регулировать с помощью количественного соотношения и выбора обоих типов вспомогательных веществ или с помощью количественного соотношения между нифедипином с одной стороны с обоими вспомогательными веществами с другой стороны, а также с помощью метода нанесения. Таким образом, можно модифицировать не только скорость отдачи активного вещества, но и ход кривой высвобождения.

Существенный признак способа в соответствии с изобретением заключается в том, что на носитель наносят не один нифедипин, а раствор нифедипина всегда содержит средство гидрофилизации или замедляющее средство (или по меньшей мере часть одного из упомянутых компонентов).

Если средство гидрофилизации или только часть его наносят на носитель, это происходит всегда в последней фазе. Это относится также к случаю, когда раствор средства гидрофилизации или часть его содержит также часть нифедипина.

Степень отдачи активного вещества совершенно не зависит от дальнейшей переработки полученного таким образом продукта (прессование в таблетки, заключение таблеток в оболочку, заполнение в капсулы). Измельчение и размалывание активного вещества являются излишними и в соответствии с этим структура частиц и распределение размеров частиц исходного вещества не играют никакой роли. Таким образом, исключаются вытекающие из этого статические флуктуации. В соответствии со способом согласно изобретению нифедипин перерабатывается в форме единственного гранулята, таким образом не происходит никакой сегрегации и в соответствии с этим не наблюдается никакого отклонения содержания в крови или активности в процессе приготовления.

Существенный признак изобретения заключается в том, что конечный продукт содержит нифедипин в кристаллической, т.е. неаморфной форме. Однако вследствие присутствия других растворенных вместе с нифедипином компонентов они присутствуют не в виде хорошо определенных кристаллов нифедипина, а лишь в виде покрытия на

носителе. Однако объем защиты патента ни в коем случае не ограничивается теоретическими соображениями.

В соответствии со способом согласно изобретению в качестве средств гидрофилизации используют полиэтиленгликоли, гидроксипропилцеллюлозу, поливидон или различные поверхностно-активные вещества (например, макрогол-стеарат). Особенно предпочтительной оказалась гидроксипропилцеллюлоза.

В качестве замедляющих средств предпочтительно используются этилцеллюлоза, поливинилацетат, поливинилбутирал или различные типы эйдрагитов (предпочтительно, Eudragit RS). Для этой цели особенно предпочтительно применение поливинилбутирала.

В соответствии с особенно предпочтительным вариантом выполнения способа в соответствии с изобретением в качестве средства гидрофилизации используется гидроксипропилцеллюлоза, в качестве замедляющего средства — поливинилбутирал.

Кроме того, необходимо учитывать, что эффективность перечисленных лишь в качестве примера средств гидрофилизации или замедляющих средств различна. Для достижения определенного замедления, например, достаточно меньшего количества поливинилбутирала, чем эйдрагита RS или этилцеллюлозы. Гидрофилизующее действие гидроксипропилцеллюлозы выше, чем действие полиэтиленгликолей. В соответствии с этим соотношение обоих компонентов вспомогательных веществ, в зависимости от характера использованного средства и желаемой скорости отдачи активного вещества, может варьироваться в широких пределах.

В общем случае могут использоваться 0,1–1,5 мас.ч. средства гидрофилизации и 0,05–1,5 мас.ч. замедляющего средства, отнесенных к 1 мас.ч. нифедипина.

В соответствии с вариантом выполнения способа согласно изобретению устойчивые фармацевтические препараты с замедленной отдачей активного вещества получают таким образом, что используют 0,1–0,3 мас.ч. гидрофилизующего средства и 0,2–1,5 мас.ч. замедляющего средства, отнесенных к 1 мас.ч. нифедипина.

В соответствии с особенно предпочтительным вариантом выполнения способа согласно изобретению устойчивые фармацевтические препараты со сравнительно быстрой отдачей активного вещества получают таким образом, что используют 0,4 мас.ч. гидроксипропилцеллюлозы и

0,7 мас.ч. поливинилбутирала, отнесенных к 1 мас.ч. нифедипина.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом выполнения способа согласно изобретению устойчивые фармацевтические препараты с замедленной отдачей активного вещества получают таким образом, что используют 0,1–0,2 мас.ч., предпочтительно 0,1 мас.ч. гидрофилизующего средства и 0,3–0,5 мас.ч., предпочтительно 0,45 мас.ч., замедляющего средства, отнесенных к 1 мас.ч. нифедипина.

В соответствии со способом согласно изобретению для растворения нифедипина, гидрофилизующего средства и замедляющего средства предпочтительно используют низшие алканола (в частности, этанол или изопропанол) или ацетон. Особенно предпочтительно можно использовать образующие с помощью этанола растворы.

В соответствии со способом согласно изобретению нифедипин, гидрофилизующее средство и замедляющее средство могут растворяться отдельно в органическом растворителе (предпочтительно, в этаноле). Полученные растворы смешиваются друг с другом в любом соотношении и последовательно или после смешивания одновременно наносятся на устойчивый носитель. Можно поступать таким образом, что нифедипин вместе с гидрофилизующим средством (гидрофилизующими средствами) растворяют в этаноле и полученный таким образом раствор смешивают с приготовленным отдельно раствором замедляющего средства. Можно поступать также таким образом, что гидрофилизующее средство и замедляющее средство растворяют совместно и полученный таким образом раствор смешивают с раствором нифедипина. В определенных случаях можно предпочтительно поступать таким образом, что гидрофилизующее средство или часть его не смешивают с раствором нифедипина и замедляющего средства, а после опрыскивания этими растворами дополнительно наносят на носитель. Необходимо подчеркнуть, что один раствор нифедипина никогда не должен напыляться на носитель. Приготовленный раствор с помощью сжатого воздуха в соответствии с известным способом вихревого слоя наносится на устойчивый порошкообразный носитель. Способ в соответствии с изобретением может быть реализован также с помощью обычного способа формовки. В этом случае нанесение в зависимости от концентрации раствора может также осуществляться частями с перемежающимися фазами сушки. Особенно

предпочтительным оказался метод флуидизационного гранулирования.

В качестве результата описанного процесса из мелкого порошкового носителя получают зернистые гранулы и это существенно упрощает последующую обработку (таблетирование, заполнение в капсулы).

В качестве инертных носителей могут использоваться какие-либо фармацевтически пригодные вспомогательные вещества или их смеси. Предпочтительно можно использовать смесь из микрокристаллической целлюлозы и молочного сахара, при необходимости совместно со средствами разложения (например, кроскармелоза).

Изготовленные из устойчивого носителя и нанесенного раствора гранулы высушиваются и просеиваются известным образом в соответствии с любым методом. После добавления других обычных вспомогательных веществ (например, талька, стеарата магния, средства разложения, как, например, кроскармелозы и т.д.) смесь спрессовывается известным образом предпочтительно в выпуклые таблетки или заполняется в капсулы.

Вследствие высокой светочувствительности нифедипина таблетки оснащаются оболочкой. Может наноситься обычная оболочка на основе сахара или пленочная оболочка. Чтобы обеспечить лучшую защиту от воздействия света, оболочка предпочтительно содержит одно красящее вещество или несколько красящих веществ или пигментов. Особенно предпочтительными оказались красящие вещества красного и/или оранжевого цвета, красные и/или оранжевые алюминиевые пигменты, пигменты окиси железа, предпочтительно в присутствии двуокиси титана. Стенка капсулы предпочтительно также может содержать упомянутые средства защиты от воздействия света.

Преимущество способа в соответствии с изобретением заключается в том, что он удобно может быть реализован в производстве и отдача активного вещества может просто и эффективно регулироваться путем надлежащего изменения с вариацией количества и количественного соотношения гидрофилизующего средства с одной стороны и замедляющего средства с другой стороны.

Способ в соответствии с изобретением пригоден для получения устойчивых фармацевтических препаратов как со сравнительно быстрой, так и с замедленной отдачей активного вещества. Высвобождение активного вещества не зависит от водородного показателя среды (например, от времени пребывания в желудке). В соответствии со

способом согласно изобретению отдача активного вещества также не зависит от структуры частиц использованного в качестве исходного активного вещества; вызывающие некоторые факторы ненадежности процессы измельчения и размалывания являются излишними. Нифедипин содержится в едином грануляте, вследствие этого при таблетировании или изготовлении капсул не возникает сегрегации.

Предметом изобретения являются, кроме того, полученные по способу в соответствии с изобретением, содержащие нифедипин устойчивые фармацевтические препараты с регулируемой отдачей активного вещества.

Предметом изобретения также являются устойчивые фармацевтические препараты, отличающиеся тем, что последние в качестве вещества содержат нифедипин, 0,1–1,5 мас.ч. по меньшей мере одного гидрофилизующего средства и 0,5–1,5 мас.ч. по меньшей мере одного замедляющего средства, отнесенных к 1 мас.ч. нифедипина, и при необходимости инертные обычные вспомогательные вещества.

Устойчивые фармацевтические препараты со сравнительно быстрой отдачей активного вещества отличаются тем, что содержат 0,3–1,5 мас.ч. гидрофилизующего средства и 0,05–0,2 мас.ч. замедляющего средства, отнесенных к 1 мас.ч. нифедипина.

Устойчивые фармацевтические вещества с замедленной отдачей активного вещества отличаются тем, что они содержат 0,1–0,3 мас.ч. гидрофилизующего средства и 0,2–1,5 мас.ч. замедляющего средства, отнесенных к 1 мас.ч. нифедипина.

Применяемые гидрофилизующие средства и замедляющие средства и их количественное соотношение указаны так же, как и раньше.

Другие подробности способа в соответствии с изобретением можно позаимствовать из приведенных примеров, не ограничивая объем защиты этими примерами.

Пример 1. 30 г нифедипина растворяют в 240 г этанола. К полученному таким образом раствору добавляют раствор из 6 г гидроксипропилцеллюлозы (клубал IF) в 50 г этанола, затем 240 г эйдрагита 12,5 (12,5% эйдрагита RS, 35% ацетона, 52,5% изопропанола, С.А. регистрационный номер 33434–24–1). Полученный таким образом раствор с помощью способа флуидизации напыляется на смесь из 184,5 г микрокристаллической целлюлозы, 84 г молочного сахара и 1,5 г кросповидона (USP XXI/II, XVI).

Смесь пропускается через сито с ячейками размером 0,9 мм и высушивается. После добавления 18 г кросповидона, 9 г талька и 1,5 г стеарата магния смесь спрессовывается в таблетки и покрывается оболочкой или заполняется в капсулы. В соответствии с описанным в USP XXI или PhHg VII методом (вращающийся короб; 150 об/мин; в 900 мл 0,1 нормального раствора соляной кислоты) половина активного вещества отдается в течение 3 ч (половина времени, $T_{50} = 3$ ч).

Пример 2. 35 г нифедипина растворяют в 280 г этанола. К раствору добавляют 280 г раствора эйдрагита Р 12,5, после чего образованный раствор распыляют на смесь из 210 г целлюлозы и 70 г молочного сахара. Затем опрыскивают раствором из 5,25 г гидроксипропилцеллюлозы и 100 г этанола, высушивают и просеивают. После добавления 21 г кросповидона, 7 г талька и 1,75 г стеарата магния смесь спрессовывается в таблетки. Половинное время T_{50} составляет 4 ч.

Пример 3. К раствору из 40 г нифедипина и 320 г этанола добавляют раствор из 16 г поливинилбутирала (мовитал В) и 270 г этанола. Полученный таким образом раствор распыляется на смесь из 180,8 г целлюлозы и 32 г молочного сахара. Этот носитель опрыскивается раствором из 6 г гидроксипропилцеллюлозы и 115 г этанола, высушивается и просеивается. После добавления 40 г кроскармелозы (USP XXI/NF, XVI; счетная натркарбоксиметилцеллюлоза, средство разложения), 4 г талька и 1,2 г стеарата магния смесь спрессовывается в таблетки и при необходимости покрывается оболочкой. Половинное время $T_{50} = 5$ ч.

Пример 4. 50 г нифедипина растворяют в 400 г этанола. Полученный таким образом раствор смешивают с раствором из 25 г поливинилбутирала и 300 г этанола. Полученный раствор распыляется на смесь из 232,5 г целлюлозы и 50 г молочного сахара, после чего носитель опрыскивается раствором из 10 г гидроксипропилцеллюлозы и 190 г этанола. После высушивания и просеивания добавляют 25 г кроскармелазы и 7,5 г талька. Смесь прессуется в таблетки и последние покрываются оболочкой. Половинное время $T_{50} = 6$ ч.

Пример 5. 30 г нифедипина, 30 г полиэтиленгликоля 6000 (макрогол 6000) и 3 г полиокси 40 стеарата (макрогол-стеарата) растворяют в 240 г этанола. Раствор смешивают с раствором из 21 г поливинилбутирала и 200 г этанола. Полученный таким образом раствор распыляют на смесь из 195 г целлюлозы, 60 г молочного сахара и 18 г

кросповидона, высушивают и просеивают. После добавления 5,9 г кросповидона, 1,5 г стеарата магния и 0,6 г коллоидной окиси кремния смесь спрессовывается в таблетки и последние покрываются оболочкой. Продолжительное время $T_{50} = 4,5$ ч.

Пример 6. Поступают так же, как в примере 4, с той разницей, что этаноловый раствор гидроксипропилцеллюлозы разделяют на две части, 50% этого раствора перед распылением добавляют в содержащий нифедипин поливинилбутирал этаноловый раствор и вторую часть дополнительно наносят на носитель путем опрыскивания.

Пример 7. 8 кг нифедипина растворяют в теплом виде в 64 кг этанола. К раствору добавляют раствор из 3,2 кг гидроксипропилцеллюлозы, 0,56 кг поливинилбутирала и 32 кг этанола. Полученный раствор распыляют во флуидизационном грануляторе на смесь из 36,8 кг микрокристаллической целлюлозы, 12 кг молочного сахара и 2,4 кг кроскармелозы. После окончания распыления гранулированный материал пропускается через сетку с ячейками размером 0,7 мм и высушивается. После добавления 8 кг кроскармелозы, 0,8 кг талька и 0,24 кг стеарата магния смесь с использованием инструмента с диаметром 7 мм спрессовывается в таблетки, которые являются выпуклыми с обеих сторон, содержат 10 мг нифедипина и имеют общий вес 0,09 г. Таблетки покрывают оболочкой весом в 4 мг, базирующейся на гидроксипропилметилцеллюлозе и содержащей около 7,5% желтого пигмента окиси железа и около 20% двуокиси титана.

В соответствии с определением высвобождения в склянке (Ph. Hg. VII, метод "вращающейся лопатки", 150 об/мин; в 900 мл 0,1 нормальной соляной кислоты; стр. 473) 50% активного вещества отдается в течение 45-60 мин. В соответствии с испытанием на живом организме максимальное содержание в крови у собаки устанавливается к 60-й минуте.

Пример 8. 12 кг нифедипина растворяют в теплом виде в 96 кг этанола и раствор смешивают с раствором 5,4 кг поливинилбутирала в 48 кг этанола. Полученный таким образом объединенный раствор распыляется на смесь из 54 кг микрокристаллической целлюлозы, 18 кг молочного сахара и 3,84 кг кроскармелозы в грануляторе с псевдооживленным слоем (Cl att WSG200). Скорость распыления составляет 2 кг/мин, температура флуидизирующего воздуха 45°C. После окончания распыления гранулированный материал в осциллирующем грануляторе пропускается через сито с размером ячеек

около 0,7 мм. Гранулированный материал возвращается в резервуар машины с псевдооживленным слоем и там опрыскивается раствором из 1,20 кг гидроксипропилцеллюлозы и 24 кг этанола. Смесь высушивается и просеивается в той же самой машине.

К высушенному гранулированному материалу в надлежащем гомогенизирующем устройстве примешивают 12 кг кроскармелозы, 1,20 кг талька и 0,36 кг стеарата магния. Смесь опрессовывается в вогнутом приспособлении (диаметр 8 мм) в таблетки с общим весом 0,18 кг и заполняется в капсулы из желатина. Таблетки покрывают обычной сахарной оболочкой или пленочной оболочкой. Если смесь заполняется в желатиновые капсулы, стенка капсулы или оболочка содержит предпочтительно светонепроницаемые в оранжево-красном диапазоне субстанции (например, двуокись титана, пигмент окиси железа, алюминиевый пигмент красного или оранжевого цвета и т.д.).

В соответствии с испытанием *in vitro* 50% активного вещества отдается примерно в течение 4 ч (USA XXI или Ph. Hg. VII, "метод лопатки", 150 об/мин).

Пример 9. 500 г нифедипина растворяют в теплом виде в 4000 г этанола. К раствору добавляют раствор из 50 г гидроксипропилцеллюлозы, 175 г поливинилбутирала и 2000 г этанола. Объединенный раствор распыляется во флуидизационном грануляторе на смесь из 2250 г микрокристаллической целлюлозы, 750 г молочного сахара и 160 г кроскармелозы. После окончания распыления гранулированный материал просеивается без комков. Флуидизационное гранулирование продолжается путем опрыскивания раствором из 50 г гидроксипропилцеллюлозы и 1000 г этанола. Гранулированный материал высушивается и просеивается. После добавления 500 г кроскармелозы, 50 г талька и 15 г стеарата магния гранулированный материал спрессовывается в линзообразные таблетки. Таблетки путем опрыскивания раствором гидроксипропилметилцеллюлозы (который содержит светонепроницаемые пигменты, как, например, двуокись титана, пигмент окиси железа, предпочтительно алюминиевый пигмент красного или оранжевого цвета) покрываются пленочной оболочкой. В соответствии с испытанием в склянке 50% активного вещества отдается примерно в течение 2 ч (USP XXI или Ph. Hg. VII, "лопаточный метод").

Пример 10. 110 г нифедипина растворяют в 880 г этанола при нагревании до температуры водяной ванны около 50°C. По-

сле полного растворения добавляют раствор из 44 г поливинилбутирала в 720 г этанола. В резервуар флуидизационного гранулятора (тип CI att WSCI) отвешивается смесь из 498 г микрокристаллической целлюлозы и 88 г молочного сахара. Флуидизация начинается при исходной температуре воздуха 40°C и вышеупомянутый раствор вспыскивается со скоростью 40 мл/мин. Давление подаваемого воздуха составляет 0,5 бара.

Во время процесса опрыскивания температура раствора поддерживается около 50°C. В ходе этого процесса скорость подачи раствора постепенно повышается примерно до 50 мл/мин. Процесс опрыскивания продолжается 40 мин температура отведенного воздуха составляет 22-23°C.

После нанесения всего объема жидкости при вышеупомянутых рабочих параметрах впрыскивается раствор из 16,5 г гидроксипропилцеллюлозы и 320 г этанола. Полученный таким образом гранулированный материал пропускается через сито размером ячеек около 0,9 мм и после этого во флуидизационной установке высушивается до температуры вытяжки около 30°C. После примешивания 110 г кроскармелозы, 11 г талька и 2,7 г стеарата магния полученный таким образом гомогенизат спрессовывается с помощью стандартного вогнутого инструмента с диаметром 8 мм в таблетки с общим весом 0,16 г и содержанием активного вещества 20 мг.

Таблетки покрываются пленочной оболочкой, которая содержит пигмент окиси железа красно-коричневого цвета или смесь из алюминиевых пигментов "цвета желтого заходящего солнца" и "неокарминового цвета".

Отдача активного вещества таблетками определяется в соответствии с описанным в USP XXI или Ph. Hg. VII методом (в 0,1 нормальной соляной кислоте, при использовании корзинок). Полученные результаты приведены в таблице.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Способ получения таблеток нифедипина путем нанесения последнего на носитель и таблетирования, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что, с целью регулируемого выделения вещества, образованный с помощью одного или нескольких идентичных или различных растворителей раствор из 1 мас.ч. нифедипина, 0,1-1,5 мас.ч. гидрофилизирующего средства и 0,05-1,5 мас.ч. замедляющего средства полностью или лишь частично смешивают друг с другом сразу или последовательно друг за другом, наносят на инертный носитель, затем просушивают, просеивают, смешивают с обычными вспомогательными веществами и прессуют в таблетки.

2. Способ по п.1, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что в качестве гидрофилизирующего средства используют гидроксипропилцеллюлозу и полиэтиленгликоль, а замедляющего вещества - поливинилацетат, поливинилбутираль и гидрагит.

| Время, ч | Высвобожденное активное вещество, % |
|----------|-------------------------------------|
| 1 | 20 |
| 3 | 40 |
| 5 | 53 |

Редактор З. Ходакова

Составитель А. Модль
Техред М.Моргентал

Корректор П. Гереш

Заказ 2879

Тираж

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101